

Partial Translation of WO 96/23759

Date of Laid-Open: August 8, 1996

Application No. PCT/JP96/00176

Filing date: January 31, 1996

Applicant: NAGASE & COMPANY, LTD.

Inventors: Kazutoshi TOYODA and Shunji KAMIYAMA

Title of the Invention:

Method of Racemizing Optically Active Carboxylic Acids

Claims:

1. A method for racemizing an optically active carboxylic acid of formula (1):



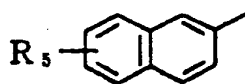
wherein  $R_1$  is unsubstituted or substituted phenyl of formula

(2)



(2)

(wherein  $R_3$  is a hydrogen atom, lower alkyl, phenyl or benzoyl, and  $R_4$  is a hydrogen atom or a halogen atom) or unsubstituted or substituted naphthyl of formula (3)



(3)

(wherein R<sub>5</sub> is a hydrogen atom or lower alkoxy),

the method comprising,

adding water to the optically active carboxylic acid in an amount of 0.5 to 9.0 equivalents with respect to one equivalent of the carboxylic acid in the presence of an inorganic base(s), and heating the resultant mixture at 40 to 99°C.

2. The method for racemizing an optically active carboxylic acid (1) of claim 1, wherein R<sub>2</sub> is methyl.

3. The method for racemizing an optically active carboxylic acid (1) of claim 1, wherein R<sub>1</sub> is 3-benzoylphenyl, 4-isobutylphenyl, 2-fluoro-4-biphenyl, or 6-methoxy-2-naphthyl, and R<sub>2</sub> is methyl.

4. The method for racemizing an optically active carboxylic acid (1) of claim 1, wherein R<sub>2</sub> is isopropyl.

5. The method of claim 1, wherein the water is added in an amount of 0.5 to 6.0 equivalents with respect to one equivalent of the carboxylic acid.

6. The method of claim 1, wherein the water is added in an amount of 1.0 to 4.5 equivalents with respect to one equivalent of the carboxylic acid.

7. The method of claim 1, wherein the inorganic base(s) is sodium hydroxide and/or potassium hydroxide.

8. The method of claim 1, wherein the inorganic base(s) is used in an

amount of 1.0 to 2.0 equivalents with respect to one equivalent of the carboxylic acid.

9. The method of claim 1, wherein the inorganic base(s) is used in an amount of 1.5 to 2.0 equivalents with respect to one equivalent of the carboxylic acid.

10. The method of claim 1, wherein a solvent is further added to the reaction mixture.

11. The method of claim 10, wherein the solvent is a non-polar solvent.

12. The method of claim 11, wherein the non-polar solvent is an aliphatic hydrocarbon or an aromatic hydrocarbon.

13. The method of claim 12, wherein the aliphatic hydrocarbon is selected from the group consisting of hexane, heptane, and octane.

14. The method of claim 12, wherein the aromatic hydrocarbon is selected from the group consisting of benzene, toluene, and xylene.

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|  |           |  |
|--|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6</p> <p>C07C 57/30, 51/347, C07B 55/00</p>  | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO96/23759</p> <p>(43) 国際公開日 1996年8月8日 (08.08.96)</p>   |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00176</p> <p>(22) 国際出願日 1996年1月31日 (31.01.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平7/13688 1995年1月31日 (31.01.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</p> <p>長瀬産業株式会社</p> <p>(NAGASE &amp; COMPANY, LTD.)[JP/JP]</p> <p>〒550-91 大阪府大阪市西区新町一丁目1番17号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>豊田和俊(TOYODA, Kazutoshi)[JP/JP]</p> <p>神山俊治(KAMIYAMA, Shunji)[JP/JP]</p> <p>〒651-22 兵庫県神戸市西区室谷2丁目2番3号</p> <p>長瀬産業株式会社 研究開発センター内 Hyogo, (JP)</p> <p>(74) 代理人</p> <p>弁理士 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.)</p> <p>〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号</p> <p>IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p>   |           | <p>(81) 指定国</p> <p>CA, JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> <p>請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。</p> |
| <p>(54) Title: METHOD OF RACEMIZING OPTICALLY ACTIVE CARBOXYLIC ACIDS</p> <p>(54) 発明の名称 光学活性なカルボン酸のラセミ化法</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method of racemizing optically active carboxylic acids at low temperature in a short time, which comprises adding 0.5-9.0 equivalents of water to one equivalent of a specified, optically active carboxylic acid in the presence of an inorganic base and heating the resulting mixture at 40-99 °C. This method is a practical and efficient racemization method applicable to industrial production processes, because it can dispense with severe reaction conditions and thus permits the use of general-purpose reactors.</p> |           |  |

(57) 要約

本発明は、特定の光学活性なカルボン酸を、無機塩基の存在下、該カルボン酸に対して0.5～9.0当量の水を添加して40～99℃で加熱することによってラセミ化する方法を提供するものである。

本方法は、低温かつ短時間に、光学活性なカルボン酸をラセミ化することを可能にする。即ち、本方法は苛酷な反応条件を必要とせず、従って汎用の反応装置の使用を可能にする、工業的製造工程に適用しうる実際的かつ効率的なラセミ化法である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |              |    |        |    |           |    |          |
|----|--------------|----|--------|----|-----------|----|----------|
| AL | アルバニア        | DE | ドイツ    | LI | リヒテンシュタイン | PL | ポーランド    |
| AM | アルメニア        | DK | デンマーク  | LC | セントルシア    | PT | ポルトガル    |
| AT | オーストリア       | EE | エストニア  | LR | レソト       | RO | ルーマニア    |
| AU | オーストラリア      | FI | フィンランド | LS | レソト       | RU | ロシア      |
| AZ | アゼルバイジャン     | FR | フランス   | LT | リトアニア     | SE | スウェーデン   |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | イギリス   | LV | ラトヴィア     | SI | スロベニア    |
| BB | バルバドス        | GG | ギブラルター | MC | モナコ       | SK | スロバキア    |
| BE | ベルギー         | GE | ジョージア  | MD | モルドバ      | SN | セネガル     |
| BG | ブルガリア        | GR | ギリシャ   | MG | マダガスカル    | SZ | スワジランド   |
| BJ | ベナン          | HU | ハンガリー  | MK | マケドニア共和国  | TD | チャド      |
| BY | ブラジル         | IE | アイルランド | ML | マリ        | TG | トーゴ      |
| CA | カナダ          | IL | イスラエル  | MN | モンゴル      | TJ | タジキスタン   |
| CC | 中央アフリカ共和国    | IT | イタリア   | MR | モーリタニア    | TM | トルクメニスタン |
| CF | コンゴ          | JP | 日本     | MW | マラウイ      | TR | トルコ      |
| CG | コンゴ          | KE | ケニア    | MX | メキシコ      | UA | ウクライナ    |
| CH | スイス          | KR | 韓国     | NE | ニジェール     | UG | ウガンダ     |
| CN | 中国           | KZ | カザフスタン | NL | オランダ      | US | アメリカ合衆国  |
| CU | キューバ         |    |        | NO | ノルウェー     | UZ | ウズベキスタン  |
| CZ | チェコ共和国       |    |        | NZ | ニュージーランド  | VN | ベトナム     |

## 明 細 書

## 光学活性なカルボン酸のラセミ化法

技術分野

本発明は、光学活性なカルボン酸のラセミ化法に関する。さらに詳しくは、本発明は、低温で反応の速い下記式(1)で示されるカルボン酸のラセミ化法に関する。

背景技術

以下の式(1)：

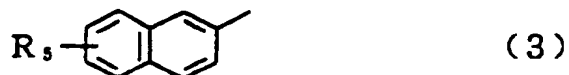


[式中、 $R_1$ は、以下の式(2)：



(式中、 $R_3$ は水素原子、低級アルキル、フェニルまたはベンゾイルであり、 $R_4$ は水素原子またはハロゲン原子である)

で示される未置換もしくは置換フェニル、または、以下の式(3)：



(式中、 $R_5$ は水素原子または低級アルコキシである)

で示される未置換ナフチルもしくは置換ナフチルであり、そして

R<sub>2</sub>は低級アルキルである]

で示される化合物は、消炎および鎮痛・解熱などの作用を有する医薬物質またはその中間体として使用されている。例えば、R<sub>1</sub>が3-ベンゾイルフェニルであり、R<sub>2</sub>がメチルである式(1)の化合物、即ち2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸はケトプロフェンと呼ばれ、R<sub>1</sub>が4-イソブチルフェニルであり、R<sub>2</sub>がメチルである式(1)の化合物、即ち2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸はイブプロフェンと呼ばれ、消炎剤および鎮痛・解熱剤に使用されている。

これら化合物は不斉炭素を有し、(-)体および(+)-体が存在する。薬理活性を示すのはどちらか一方の光学活性体であることが多く、この場合には、他方の薬理活性が無いかまたは低い光学活性体を薬理活性の高い光学活性体に変換することが必要になる。この目的のためには、まず前者の光学活性体をラセミ化し、次いでこのラセミ体から後者の薬理活性の高い光学活性体を分割する方法が一般的である。

従来、このような化合物をラセミ化する方法としては、溶媒中、塩基の存在下に高温で加熱する方法が一般的である。例えば、ケトプロフェンのラセミ化法としては、溶媒中、特に水中において、有機アミンまたは無機の塩基性化合物の存在下に100~200℃に加熱する方法が知られている(野平ら、特開平4-69356;ベルトランら、特公表平6-501683)。また、イブプロフェンのラセミ化については、2-プロパノール中で水酸化ナトリウムの存在下に還流温度で加熱する方法およびオクタン中でトリエチルアミンの存在下に還流温度で加熱する方法などが知られている(Manimaranら、米国特許第5,162,576号)。

しかし、野平らの方法においては、反応完結までに150℃の反応温度で8時間以上を要し、通常は加圧を必要とする。また、ベルトランらの方

法においても、100℃以上の反応温度で12時間を要している。さらに、Manimaranらの方法においても、還流温度で反応時間15時間を要している。このように、公知の方法は、反応温度が高い、反応時間が長い、場合により加圧を必要とする、などの欠点を有しており、汎用の反応装置ではその材質を傷める恐れがあった。

本発明者らは、このような欠点のない、上記式(1)で示される化合物の光学活性体をラセミ体に変換する方法、即ち、反応温度が低くかつ反応時間が短く、苛酷な反応条件を必要とせず、従って汎用の反応装置の使用を可能にする、工業的製造工程に適用しうる実際的なラセミ化法を開発しようとした。

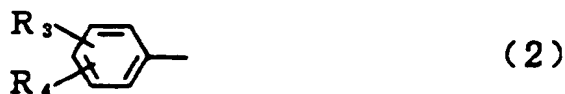
#### 発明の開示

本発明者らは、種々検討した結果、以下の方法により上記課題を解決しうることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の式(1)：



[式中、 $R_1$ は、以下の式(2)：



(式中、 $R_3$ は水素原子、低級アルキル、フェニルまたはベンゾイルであり、 $R_4$ は水素原子またはハロゲン原子である)

で示される未置換もしくは置換フェニル、または、以下の式(3)：





(式中、 $R_3$ は水素原子または低級アルコキシである)

で示される未置換ナフチルもしくは置換ナフチルであり、そして

$R_2$ は低級アルキルである]

で示される光学活性なカルボン酸のラセミ化法であって、該カルボン酸を、無機塩基の存在下、該カルボン酸に対して0.5～9.0当量の水を添加して40～99℃で加熱することを特徴とする方法を提供するものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の方法を詳細に説明する。

上記式(1)の定義において、低級アルキルとは、炭素原子数1～6個の直鎖または分岐鎖のアルキルを表し、これには、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*t*-ブチル、イソブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシルなどが含まれる。通常、この低級アルキルは、炭素原子数1～4個の直鎖または分岐鎖のアルキルであることが多い。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を挙げることができる。

低級アルコキシとは、アルキル部分が炭素原子数1～6個の直鎖または分岐鎖の低級アルキルからなるアルコキシを表す。通常、このアルコキシは、アルキル部分が炭素原子数1～4個の直鎖または分岐鎖のアルキルからなるアルコキシであることが多い。このような低級アルキルは上に挙げた通りであり、従って、低級アルコキシには、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシなどが含まれる。

本発明の方法に従って上記式(1)で示される光学活性なカルボン酸を効率的にラセミ化することができるが、特定の群のカルボン酸をラセミ化するのが好ましい。具体的には、 $R_2$ がメチルである式(1)のカルボン酸をラセミ化するのが好ましい。さらに、 $R_1$ が3-ベンゾイルフェニル、4-イソブチルフェニル、2-フルオロ-4-ビフェニリルまたは6-メトキシ-2-ナフチルであり、 $R_2$ がメチルである式(1)のカルボン酸をラセミ化するのが好ましい。また、 $R_2$ がイソプロピルである式(1)のカルボン酸をラセミ化するのが好ましい。

本発明の方法に従ってラセミ化するに好ましいカルボン酸の具体的な例は、先に挙げた2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸[ケトプロフェン]や2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸[イブプロフェン]の他に、2-フェニルプロピオン酸、2-(4-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸、2-(4-エチルフェニル)プロピオン酸、2-(3-イソプロピルフェニル)プロピオン酸、2-(4-n-ブチルフェニル)プロピオン酸、2-(4-n-ヘキシルフェニル)プロピオン酸、2-(2-フルオロ-4-ビフェニリル)プロピオン酸[フルルビプロフェン]、2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸[ナプロキセン]などである。

本発明方法において用いる光学活性なカルボン酸は、(±)-カルボン酸から一方の光学活性体を分割した後の、他方の光学活性体を多く含むものであるのが普通である。従って、光学純度が高いこともあるし、また、比較的低いこともある。いずれの光学純度のカルボン酸も本方法において用いることができる。また、他に由来する光学活性なカルボン酸を用いることもできる。上記式(1)で示されるカルボン酸の(±)-体は、いずれも市販品から入手可能であるか、または文献記載の方法に従って製造することができる[例えば、特開昭53-12837、特開昭54-157540、

フランス特許第1,546,478号明細書、特開昭63-230652、  
米国特許第3,904,682号明細書、米国特許第4,009,197号明  
細書、米国特許第3,755,427号明細書、フランス特許M5737、  
マスモトラ(Bioscience Biotechnology & Biochemistry, 59巻, 720頁(1  
995))など]。

ラセミ化反応は以下のようにして実施することができる。即ち、光学活  
性なカルボン酸、無機塩基および水の混合物を加熱攪拌する。所望により、  
この混合物に適当な溶媒を加えて反応させてもよい。反応終了後、反応液  
を冷却し、適当な酸(塩酸、硫酸など)でpH 1以下の酸性にする。次いで、  
水と混和しない有機溶媒(トルエン、酢酸エチルなど)で抽出し、有機層を  
水洗し、乾燥した後、溶媒を減圧下に留去してラセミ化されたカルボン酸  
を得る。

本方法で用いる水の量は、後記実施例の結果から、光学活性なカルボン  
酸に対して0.5~9.0当量の範囲内であり、好ましくは0.5~6.0当  
量、さらに好ましくは1.0~4.5当量である。

無機塩基としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸  
化物を挙げることができる。好ましい塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化  
カリウム、水酸化カルシウムおよび水酸化マグネシウム、特に水酸化ナト  
リウムおよび水酸化カリウムである。

無機塩基の使用量は、光学活性なカルボン酸に対して0.5当量以上、  
好ましくは1.0~2.0当量、さらに好ましくは1.5~2.0当量である。

所望により、反応混合物に適当な溶媒を加えることができる。溶媒を加  
えると、反応系全体の流動性が向上するなど、操作性の観点から好ましい。

加える溶媒としては、当該反応混合物に対して不活性なものであれば特  
に限定はないが、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルア

ルコールなどのアルコール類、メチル・tert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、あるいはそれらの混合溶媒が挙げられる。

好ましい溶媒は非極性溶媒であり、脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素から選ばれる。好ましい脂肪族炭化水素はヘキサン、ヘプタンおよびオクタンからなる群から選ばれ、好ましい芳香族炭化水素はベンゼン、トルエンおよびキシレンからなる群から選ばれる。

また、低級アルコールなどの極性溶媒を用いるのも好ましい。本発明において特に好ましいアルコールはメチルアルコールである。

反応温度は40～99℃であってよく、この反応温度で通常は数10分～8時間以内にラセミ化反応が完結する。

### 実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

これら実施例において、w/w%は重量/重量%を表し、w/v%は重量/容量%を表し、%e. e. はエナンチオマー過剰率を表す。

また、光学活性なカルボン酸の光学純度は、下記の分析条件の高速液体クロマトグラフィー法(以下、HPLCと略記する)で測定した。

ケトプロフェンの光学純度測定

カラム：CHRALCEL OJ(ダイセル化学工業製)

移動相：ヘキサン：イソプロピルアルコール：トリフルオロ酢酸  
(92 : 8 : 0.3)

流 速：1.0ml/分

検 出：UV、255nm

カラム温度：常温

イブプロフェンの光学純度測定

カラム：CHRALCEL OJ(ダイセル化学工業製)

移動相：ヘキサン：イソプロピルアルコール：トリフルオロ酢酸  
(100 : 1 : 0.1)

流 速：1.0ml/分

検 出：UV、255nm

カラム温度：常温

ナプロキセンの光学純度測定

カラム：Opti-pak TA[ウォーターズ(Waters)社製]

移動相：ヘキサン：イソプロピルアルコール：トリフルオロ酢酸  
(75 : 25 : 0.3)

流 速：0.8ml/分

検 出：UV、254nm

カラム温度：常温

フルルビプロフェンの光学純度測定

カラム：CHIRAL-AGP(信和化工社製)

移動相：イソプロピルアルコール：緩衝液(5：95)

緩衝液：10mM NaPB (10mMリン酸緩衝液+1mM  
N,N-ジメチルオクチルアミン、NaOHでpH  
6.5に調整)

流速：0.9ml/分

検出：UV、225nm

カラム温度：常温

実施例1 (−)-2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸[ケトプロフェン]のラセミ化

95%e.e.の(−)-2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸(以下、KETと略記する)(5.0g、19.7mmol)、水酸化ナトリウム(純度96%)(1.64g、39.4mmol)、水(1.25g、69.4mmol、水/KET=25w/v%、3.52mol/mol比)、およびトルエン(4.3ml)をSUSS304製反応容器に入れ、95℃で30分間加熱した。次いで、反応混合物に氷水(40ml)を加えて冷却し、反応を終了させた。次に、35(w/v)%塩酸でpH1以下にし、トルエン(11.5ml)を加えて抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にトルエンを留去し、白色結晶(5.0g)を得た。この結晶の光学純度をHPLCで測定したところ0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

上記と同様の反応条件で、KETに対する水の当量を変化させて行った実験の結果は以下の表1の通りである。

表 1

| 水/K E T  |        | 反応時間 | ラセミ化後の光学純度 |
|----------|--------|------|------------|
| (モル/モル比) | (w/w%) | (分)  | (%e. e.)   |
| 0        | 0      | *    | —          |
| 0.71     | 5      | 60   | 0          |
| 1.41     | 10     | 40   | 0          |
| 2.82     | 20     | 30   | 0          |
| 4.23     | 30     | 30   | 0          |
| 5.64     | 40     | 40   | 0          |
| 7.05     | 50     | 60   | 0          |
| 8.47     | 60     | 90   | 0          |
| 9.88     | 70     | 180  | 0          |
| 11.3     | 80     | 360  | 0          |
| 12.7     | 90     | 600  | 0          |
| 14.1     | 100    | 600  | 4          |
| 14.1     | 100    | 480  | 7          |
| 28.2     | 200    | 480  | 26         |
| 42.3     | 300    | 480  | 62         |
| 70.5     | 500    | 480  | 87         |
| 141      | 1000   | 480  | 94         |

\*水酸化ナトリウムが溶解せず、反応が極めて遅い。

この表から、K E Tに対して水を0.5～9.0当量、好ましくは0.5～6.0、さらに好ましくは1.0～4.5当量で加えたときに、極めて短い反応時間を達成しうることが明らかである。

**実施例 2** (－)－2－(4－イソブチルフェニル)プロピオン酸[イブプロフェン]のラセミ化

(－)－2－(3－ベンゾイル)フェニルプロピオン酸の代わりに 95% e. e. の(－)－2－(4－イソブチルフェニル)プロピオン酸(以下、IBUと略記する)を用いたこと以外は実施例 1 と同様にしてラセミ化反応を行った。この結果を以下の表 2 に示す。



表 2

| 水 / I B U  |          | 反応時間 | ラセミ化後の光学純度 |
|------------|----------|------|------------|
| (モル / モル比) | (w / w%) | (分)  | (%e. e.)   |
| 0          | 0        | *    | —          |
| 0.57       | 5        | 45   | 0          |
| 1.14       | 10       | 30   | 0          |
| 1.72       | 15       | 30   | 0          |
| 2.86       | 25       | 30   | 0          |
| 4.01       | 35       | 30   | 0          |
| 5.15       | 45       | 30   | 0          |
| 6.30       | 55       | 50   | 0          |
| 7.44       | 65       | 100  | 0          |
| 8.58       | 75       | 210  | 0          |
| 9.73       | 85       | 380  | 0          |
| 10.9       | 95       | 680  | 1          |
| 22.9       | 200      | 480  | 20         |
| 34.4       | 300      | 480  | 57         |
| 57.2       | 500      | 480  | 86         |
| 115        | 1000     | 480  | 94         |

\*水酸化ナトリウムが溶解せず、反応が極めて遅い。

この表から、I B Uに対して水を0.5～9.0当量、好ましくは0.5～6.0当量、さらに好ましくは1.0～4.5当量で加えたときに、極めて短い反応時間を達成しうることが明らかである。

**実施例 3** (−)-2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸(KET)  
のラセミ化

水(1.5g、83.3mmol、水/KET=30w/w%、4.23mol/mol比)を用い、温度80℃で60分間加熱すること以外は実施例1と同様にラセミ化を行った。得られた白色結晶(5.0g)の光学純度を測定したところ0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例 4** (−)-2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸(IBU)  
のラセミ化

水(1.5g、83.3mmol、水/IBU=30w/w%、3.43mol/mol比)を用い、温度80℃で50分間加熱すること以外は実施例2と同様にラセミ化を行った。得られた白色結晶(5.0g)の光学純度を測定したところ0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例 5** (−)-2-(3-ベンゾイルフェニル)プロピオン酸(KET)  
のラセミ化(トルエンを含まない系)

実施例1と同様の反応条件で、水(1.5g、83.3mmol、水/KET=30w/w%、4.23mol/mol比)を用い、トルエンを用いず、温度80℃で50分間加熱してラセミ化を行った。得られた白色結晶(5.0g)の光学純度を測定したところ0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例 6** (−)-2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸(IBU)  
のラセミ化(NaOH 0.5~2.0当量)

実施例2と同様の反応条件で、IBUに対するアルカリの当量を変化さ

せてラセミ化を行った。この実験の結果は以下の表3の通りである。

表 3

| NaOH/IBU(mol/mol) | 反応時間(hr) | ラセミ化後の光学純度(%e. e.) |
|-------------------|----------|--------------------|
| 0.50              | 5        | 20                 |
| 1.00              | 3        | 0                  |
| 1.75              | 1        | 0                  |
| 2.00              | 1        | 0                  |

**実施例7** (－)－2－(4－イソブチルフェニル)プロピオン酸( I B U )  
のラセミ化(MeOH／水の系)

95%e. e. の(－)－2－(4－イソブチルフェニル)プロピオン酸(5.0 g、24.2mmol)、水酸化ナトリウム(純度96%)(2.0g、48.4mmol)、水(1.5g、83.3mmol、水／KET=30w/w%、4.23mol/mol比)、メチルアルコール(1.5ml)をSUS304製反応容器に入れ、95℃で9時間加熱した。次いで、反応混合物に氷水(40ml)を加えて、冷却し、反応を終了させた。次に、35(w/v)%塩酸でpH1以下にし、トルエン(11.5ml)を加えて抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にトルエンを留去し、白色結晶(5.0g)を得た。この結晶の光学純度をHPLCで測定したところ0%e. e. であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例8** (－)－2－フェニル－3－メチルブタン酸のラセミ化

実施例1の(－)－2－(3－ベンゾイルフェニル)プロピオン酸の代わりに95%e. e. の(－)－2－フェニル－3－メチルブタン酸を用いて、95

℃で8時間加熱し、同様にラセミ化反応を行った。得られた白色結晶(5.0g)の光学純度を測定したところ、0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例9** 2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸[ナプロキセン]のラセミ化

95%e.e.の2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸(5.0g、21.7mmol)、水酸化ナトリウム(純度96%)(1.81g、43.4mmol)、水(1.0g、55.5mmol、水/ナプロキセン=20w/w%、4.23mol/mol比)をSUS304製反応容器に入れ、95℃で6時間加熱した。次いで、反応混合物に氷水(40ml)を加えて冷却し、反応を終了させた。次に35(w/v)%塩酸でpH1以下にし、トルエン(11.5ml)を加えて抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にトルエンを留去し、白色結晶(5.0g)を得た。この結晶の光学純度をHPLCで測定したところ0%e.e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100%で完全にラセミ化することが判った。

**実施例10** 2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸[フルルビプロフェン]のラセミ化

95%e.e.の2-(2-フルオロ-4-ビフェニル)プロピオン酸(0.4g、1.64mmol)、水酸化ナトリウム(純度96%)(0.135g、3.24mmol)、水(0.08g、4.44mmol、水/フルルビプロフェン=20w/w%、2.71mol/mol比)、トルエン(1.7ml)をSUS304製反応容器に入れ、95℃で5時間加熱した。次いで、反応混合物に氷水(40ml)を加えて冷却し、反応を終了させた。次に35(w/v)%塩酸でpH1以下

にし、トルエン(11.5 ml)を加えて抽出した。この抽出液を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下にトルエンを留去し、白色結晶(0.4 g)を得た。この結晶の光学純度をHPLCで測定したところ0 %e. e.であった。また、NMRおよびIRは出発化合物と一致した。即ち、回収率100 %で完全にラセミ化することが判った。

#### 産業上の利用可能性

本発明の方法により、低温かつ短時間に、光学活性なカルボン酸をラセミ化することができる。即ち、本方法は苛酷な反応条件を必要とせず、従って汎用の反応装置の使用を可能にする、工業的製造工程に適用しうる実際的かつ効率的なラセミ化法である。

## 請 求 の 範 囲

1. 以下の式(1):



[式中、 $R_1$ は、以下の式(2):



(式中、 $R_3$ は水素原子、低級アルキル、フェニルまたはベンゾイルであり、 $R_4$ は水素原子またはハロゲン原子である)

で示される未置換もしくは置換フェニル、または、以下の式(3):



(式中、 $R_5$ は水素原子または低級アルコキシである)

で示される未置換ナフチルもしくは置換ナフチルであり、そして

$R_2$ は低級アルキルである]

で示される光学活性なカルボン酸のラセミ化法であって、該カルボン酸を、無機塩基の存在下、該カルボン酸に対して0.5～9.0当量の水を添加して40～99℃で加熱することを特徴とする方法。

2.  $R_2$ がメチルである式(1)の光学活性なカルボン酸をラセミ化する請求項1に記載の方法。

3.  $R_1$ が3-ベンゾイルフェニル、4-イソブチルフェニル、2-フ

ルオロー４－ビフェニリルまたは６－メトキシ－２－ナフチルであり、  
R<sub>2</sub>がメチルである式(1)の光学活性なカルボン酸をラセミ化する請求項  
1に記載の方法。

4. R<sub>2</sub>がイソプロピルである式(1)の光学活性なカルボン酸をラセミ  
化する請求項1に記載の方法。

5. 該カルボン酸に対して0.5～6.0当量の水を添加する請求項1に  
記載の方法。

6. 該カルボン酸に対して1.0～4.5当量の水を添加する請求項1に  
記載の方法。

7. 無機塩基が、水酸化ナトリウムおよび／または水酸化カリウムであ  
る請求項1に記載の方法。

8. 該カルボン酸に対して1.0～2.0当量の無機塩基を用いる請求項  
1に記載の方法。

9. 該カルボン酸に対して1.5～2.0当量の無機塩基を用いる請求項  
1に記載の方法。

10. 反応混合物に溶媒をさらに加えて反応させる請求項1に記載の方  
法。

11. 溶媒が非極性溶媒である請求項10に記載の方法。

12. 非極性溶媒が脂肪族炭化水素または芳香族炭化水素である請求項  
11に記載の方法。

13. 脂肪族炭化水素が、ヘキサン、ヘプタンおよびオクタンからなる  
群から選ばれる請求項12に記載の方法。

14. 芳香族炭化水素が、ベンゼン、トルエンおよびキシレンからなる  
群から選ばれる請求項12に記載の方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00176

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C57/30, C07C51/347, C07B55/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C57/30, C07C51/347, C07B55/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A         | JP, 4-69356, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.),<br>March 4, 1992 (04. 03. 92),<br>Refer to claim (Family: none)   | 1 - 14                |
| A         | JP, 6-501683, A (Rhone-Poulenc Rorer S.A.),<br>February 24, 1994 (24. 02. 94),<br>Refer to claim & WO, 9203404, A<br>& FR, 2665897, A & AU, 9184456, A<br>& ZA, 9106496, A & PT, 98726, A<br>& CS, 9102567, A2 & FI, 9300751, A<br>& NZ, 239435, A & EP, 544740, B<br>& NO, 179001, B & DE, 69102767, A<br>& US, 5426215, A & IE, 64689, B | 1 - 14                |
| A         | US, 5162576, A (Ethyl Corporation),<br>November 10, 1992 (10. 11. 92),<br>Refer to claim & WO, 9218455, A  | 1 - 14                |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 21, 1996 (21. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

June 4, 1996 (04. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C 07 C 57/30, C 07 C 51/347, C 07 B 55/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C 07 C 57/30, C 07 C 51/347, C 07 B 55/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| A               | JP, 4-69356, A (日産化学工業株式会社) 4. 3月. 1992 (04. 03. 92),<br>特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)   | 1 ~ 14           |
| A               | JP, 6-501683, A (ローンブーラン・ロレ・ソシエテ・アノニム) 24. 2月. 1994 (24. 02. 94), 特許請求の範囲参照<br>& WO, 9203404, A & FR, 2665897, A & AU, 9184456, A & ZA, 9106496, A & PT, 98726, A<br>& CS, 9102567, A2 & FI, 9300751, A & NZ, 239435, A & EP, 544740, B & NO, 179001, B<br>& DE, 69102767, A & US, 5426215, A & IE, 64689, B | 1 ~ 14           |
| A               | US, 5162576, A (Ethyl Corporation) 10. 11月. 1992 (10. 11. 92)<br>特許請求の範囲参照<br>& WO, 9218455, A   | 1 ~ 14           |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 05. 96

国際調査報告の発送日

04. 06. 96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

柳 和 子

印

4 H 9 4 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3445